



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“BENEFICIO CLINICO DEL USO DE DIURETICOS Y OXIGENO EN  
RECIEN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y 1500  
GRAMOS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR”**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA  
PRESENTA**

**DRA. DENISSE CARAVEO MAYORAL**

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

**DR. RICARDO G. GUERRERO KANAN**

Asesor de Tesis



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

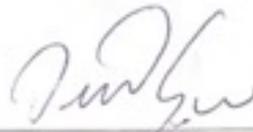
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"BENEFICIO CLINICO DEL USO DE DIURETICOS Y OXIGENO EN RECIEN  
NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y 1500 GRAMOS  
CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR"**



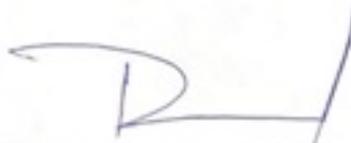
---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
**Directora de Educación en Ciencias de la Salud**  
**Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



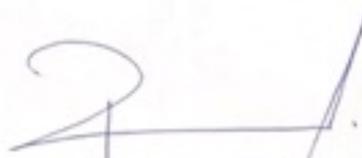
---

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología**  
**Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



---

**DR. RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANAN**  
**Asesor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



---

**DR. RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANAN**  
**Asesor Metodológico**  
**Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

## DEDICATORIA

### A MI FAMILIA

*Mis padres Rita y Javier, que han sido pieza fundamental de mi desarrollo profesional, gracias por creer en mí y confiar en mí, cuando ni yo misma lo hacía, por su amor y apoyo incondicional desde el primer día que les dije que quería estudiar medicina, por nunca dejarme caer.*

*A mis hermanos, Biliboi y Margon no tengo como agradecer las palabras de aliento, en especial a mi hermana Margon, gracias por ser mi apoyo y colchón en estos 5 años de residencia y sobre todo estos últimos 2 años de subespecialidad, por aguantar mis peores días que fueron muchos y celebrar cada triunfo a mi lado.*

*Gracias a mis maestros, por todos los conocimientos profesionales y personales, me han inspirado a seguir actualizándome y ser mejor cada día por el bien de nuestros pequeños.*

*Gracias Dr. Guerrero por el apoyo para que este trabajo se terminara, por la ayuda en todo momento y el conocimiento brindado.*

*Quiero agradecer a esta institución por darme las herramientas para ser una gran subespecialista por el amor, y el profesionalismo para mi formación.*

*Y por último Gracias a mis bebes por todo el conocimiento dado para aprender de cada uno de ellos, porque gracias a cada uno, no dejamos de lado el humanismo y el corazón, la fuerza que tienen para salir adelante a pesar de cualquier pronostico.*

## INDICE

<i>RESUMEN</i> .....	5
<i>ABSTRACT</i> .....	6
<i>INTRODUCCION:</i> .....	7
<i>ANTECEDENTES</i> .....	8
<i>MATERIAL Y METODOS</i> .....	15
<i>RESULTADOS:</i> .....	17
<i>DISCUSION</i> .....	22
<i>CONCLUSION</i> .....	25
<i>BIBLIOGRAFIA</i> .....	26

## RESUMEN

### “BENEFICIO CLINICO DEL USO DE DIURETICOS Y OXIGENO EN RECIEN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y 1500 GRAMOS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR”

**Antecedentes:** A pesar de que los diuréticos no tienen una indicación terapéutica establecida por la FDA, y hay muy escasa información sobre el perfil de seguridad, se estima que entre el 37-55% de los prematuros en terapia intensiva reciben estas drogas con la intención de prevenir o disminuir la morbilidad asociada a displasia broncopulmonar (DBP). El beneficio teórico asociado al uso de diuréticos en prematuros de manera temprana (primera semana de vida) está basado en el aumento del riesgo de DBP asociado con el aumento de líquido extracelular (la ausencia de pérdida de peso en la primera semana, administración de volumen, o uso de antiinflamatorios no esteroideo) así como la disminución del edema, mejoría en la compliancia pulmonar y disminución de la presión media de la vía aérea en pacientes con ventilación mecánica. **Objetivo:** Describir el beneficio del manejo de diuréticos en pacientes con DBP, su mejoría en relación con la disminución de oxígeno posterior al inicio del tratamiento. **Materiales y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, en la cual se evaluarán los pacientes que presentaron diagnóstico de DBP y uso de diuréticos en relación con la disminución del oxígeno, en un periodo de marzo de 2019 a marzo del 2020, con un total de 92 recién nacidos menores de 26 a 34 SDG donde se excluyeron 19 pacientes sin diagnóstico de DBP, 17 fallecidos, y 1 traslado. Así como 4 expedientes incompletos. Con un total de 63 pacientes con tratamiento a base de diuréticos, y 29 sin requerir manejo con diuréticos después del diagnóstico de DBP. **Resultados:** Fueron 34 pacientes (54%) los que recibieron diuréticos, espironolactona se uso en 94% de los casos, seguido hidroclorotiazida en el 91%, y furosemida en el 55.9% de los casos, en el 73% de los casos recibieron más de un diurético y en 64.5% de los casos se usaron de manera simultánea siendo espironolactona e hidroclorotiazida 78.6% de los casos el más usado, espironolactona y furosemida en 21.4% restante. De estos el 58% egreso con diurético como manejo domiciliario siendo la combinación de hidroclorotiazida y espironolactona en el 38% Se observo una reducción en la cantidad de oxígeno complementario (3.65% Fio<sub>2</sub>) a las 72 horas (p 0.021) con respecto al grupo control, pero a los 7 días ya no se observa esa diferencia. No hubo diferencias en mortalidad, alteraciones metabólicas, ritmo de crecimiento, sin embargo, se observó que los pacientes en tratamiento con diuréticos requirieron oxígeno domiciliario con mayor frecuencia (68% vs 48% p 0.0120) y tuvo un mayor tiempo de hospitalización. 92 vs 74 días p 0.06) **Conclusiones:** Se observo la mejoría y disminución de niveles de oxígeno a las 72 hrs posterior al inicio de diuréticos pero sin un beneficio persistente por más de 7 días posteriores al inicio del tratamiento, así como no se encontró relevancia en las velocidades de crecimiento, alteraciones hidroelectrolíticas, comorbilidades, o mortalidad. Se requiere de ensayos clínicos protocolizados para poder realizar una comparación más objetivo de los beneficios clínicos a corto y largo plazo del uso de diuréticos en esta población. **Palabras clave:** DBP, FUROSEMIDE, ESPIRONOLACTONA, TIAZIDA, PREMATUREZ

## ABSTRACT

**Background:** Although diuretics do not have a therapeutic indication established by the FDA, and there is very little information on the safety profile, it is estimated that between 37-55% of premature infants in intensive care receive these drugs with the intention of to prevent or reduce morbidity associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). The theoretical benefit associated with the use of diuretics in early preterm infants (first week of life) is based on the increased risk of BPD associated with increased extracellular fluid (the absence of weight loss in the first week, volume administration, or use of non-steroidal anti-inflammatory drugs) as well as the decrease in edema, improvement in pulmonary compliance and decrease in mean airway pressure in patients with mechanical ventilation.

**Objective:** To describe the benefit of diuretic management in patients with BPD, its improvement in relation to the decrease in oxygen after the start of treatment.

**Materials and methods:** This is a retrospective, descriptive study, in which the patients who presented a diagnosis of BPD and use of diuretics in relation to the decrease in oxygen will be evaluated, in a period from March 2019 to March 2020, with a total of 92 newborns under 26 to 34 SDG where 19 patients without a diagnosis of BPD, 17 deceased, and 1 transfer were excluded. As well as 4 incomplete files. With a total of 63 patients with diuretic-based treatment, and 29 without requiring management with diuretics after the diagnosis of BPD.

**Results:** There were 34 patients (54%) who received diuretics, spironolactone was used in 94% of cases, followed by hydrochlorothiazide in 91%, and furosemide in 55.9% of cases, in 73% of cases they received more of a diuretic and in 64.5% of the cases they were used simultaneously, being spironolactone and hydrochlorothiazide the most used in 78.6% of the cases, spironolactone and furosemide in the remaining 21.4%. Of these, 58% discharged with diuretic as home management, being the combination of hydrochlorothiazide and spironolactone in 38%. A reduction in the amount of complementary oxygen (3.65% Fio<sub>2</sub>) was observed at 72 hours (p 0.021) with respect to the control group, but after 7 days that difference is no longer observed. There were no differences in mortality, metabolic alterations, growth rate, however, it was observed that patients treated with diuretics required home oxygen more frequently (68% vs 48% p 0.0120) and had a longer hospital stay. 92 vs 74 days p 0.06).

**Conclusions:** The improvement and decrease in oxygen levels were observed 72 hours after the start of diuretics but without a persistent benefit for more than 7 days after the start of treatment, as well as no relevance was found in growth rates, alterations hydroelectrolytic, comorbidities, or mortality. Protocolized clinical trials are required in order to make a more objective comparison of the short- and long-term clinical benefits of diuretic use in this population.

**Keywords:** DBP, FUROSEMIDE, SPIRONOLACTONE, THIAZIDE, PREMATURE

## INTRODUCCION:

A pesar de que los diuréticos no tienen una indicación terapéutica establecida por la FDA, y hay muy escasa información sobre el perfil de seguridad, se estima que entre el 37-55%<sup>1</sup> de los prematuros en terapia intensiva reciben estas drogas con la intención de prevenir o disminuir la morbilidad asociada a displasia broncopulmonar (DBP). Dado que la DBP está asociada con complicaciones a largo plazo como alteraciones en el neurodesarrollo, uso prolongado de oxigenoterapia, y disminución de la capacidad pulmonar, la intención de disminuir la incidencia y mejorar los síntomas son la justificación del uso de estos medicamentos; No obstante no hay protocolos específicos, ni recomendación específicas sobre su uso, y la evidencia medica no es concluyente sobre su beneficio en este padecimiento.<sup>2</sup>

El beneficio teórico asociado al uso de diuréticos en prematuros de manera temprana (primera semana de vida) está basado en el aumento del riesgo de DBP asociado con el aumento de líquido extracelular (la ausencia de pérdida de peso en la primera semana, administración de volumen, o uso de antiinflamatorios no esteroideo) así como la disminución del edema, mejoría en la compliancia pulmonar y disminución de la presión media de la vía aérea en pacientes con ventilación mecánica.<sup>3</sup> Por lo que de forma indirecta esta mejoría en consecuencia tendría que disminuir la incidencia y/o la gravedad de la DBP. Sin embargo, no hay evidencia ni aprobación de ninguna asociación médica para justificar su uso rutinario.<sup>4</sup> Algunos metanálisis sugieren que los diuréticos de asa, tiazidas y los antagonistas de aldosterona beneficio en corto plazo<sup>5,6</sup> (<1 semana) con disminución de requerimiento en los parámetros de ventilación y mejoría en oxigenación; sin demostrar una disminución en la mortalidad, tiempo de ventilación mecánica o tiempo de hospitalización. Dado los riesgos y los potenciales beneficios de estos medicamentos, y dada la alta incidencia reportada de DBP en el Instituto Nacional de Perinatología la idea es conocer los beneficios clínicos que podemos estimar (uso de oxígeno, tiempo de hospitalización, ganancia ponderal, mortalidad complicaciones) de manera inmediata, y describir la forma en la se utilizan estos medicamentos en pacientes menores de 1500gr, que son el grupo de mayor riesgo para esta patología. Adicionalmente analizaremos el subgrupo de pacientes que tienen conducto arterioso, debido a que representa una cardiopatía de flujo pulmonar aumentado, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP, aumenta la

mortalidad en los dos primeros años de vida<sup>7</sup>; por lo que consideramos que debido a la fisiopatogenia de este , el aumento en la excreción de agua libre tendrá un beneficio mayor.

## ANTECEDENTES

### DISPLASIA BRONCOPULMONAR

#### DEFINICION

La DBP se define comúnmente por el requerimiento de oxígeno suplementario mayor del 21% por más de 28 días en bebés nacidos con menos de 32 semanas de gestación<sup>8</sup> Se evalúa a las 36 SDG o al alta a su casa lo que ocurra primero, a los mayores de 32 semanas mayor de 28 días, pero menos de 56 días de edad postnatal o al alta a su casa lo que ocurra primero.<sup>9</sup> Además, la DBP se divide en 3 grados de gravedad:

LEVE	MODERADA	SEVERA
En menores de 32 SDG, tratamiento con oxígeno al menos 28 días y respiración al aire ambiente a las 36 semanas de edad gestacional corregida o alta domiciliaria lo que ocurra primero.	En menores de 32 SDG, tratamiento de al menos 28 días y recibir <30% O <sub>2</sub> . A las 36 SDG corregidas o al alta lo que ocurra primero	Tipo 1 Tratamiento al menos 28 días y recibiendo >30% de O <sub>2</sub> con CPAP nasal o Ventilación nasal a las 36 semanas. O a los 56 días de edad postnatal en mayores de 32 SDG.
En mayores de 32 SDG Respiración al aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero	En mayores de 32 SDG Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero	Tipo 2 Tratamiento con O <sub>2</sub> al menos 28 días recibiendo ventilación mecánica a las 36 SDGC. O a los 56 días de edad postnatal en mayores de 32 SDG

## EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la DBP es inversamente proporcional al peso al nacer o la edad gestacional. Sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en la población de la ucín. 13

A nivel mundial la Displasia broncopulmonar afecta aproximadamente entre el 70 % y el 80% de los lactantes supervivientes nacidos entre las 23 y 24 SDG en comparación con el 20% y el 25% de los lactantes nacidos entre las 28 semanas de gestación y menos del 10% de los nacidos entre las 31 semanas de gestación, Del mismo modo, más del 70% de los bebés que nacen con un peso al nacer inferior a 1000 g desarrollan DBP en comparación con menos del 30% de los que nacen con un peso al nacer entre 1000 gr y 1500 g 14

Hablando de nuestro país, los niños con mayor riesgo son los de mayor prematuridad y los más enfermos; es por eso que 95% de los casos suelen tener menos de 34 semanas de gestación y en éstos 75% son menores de 32 semanas y hay sólo el 5% entre los neonatos a término o cercanos al término de la gestación. La incidencia, según el peso al nacer, es de 60-75% entre los bebés con peso menor de 1,000 g y de 5% entre los que pesan más de 1,500 g al nacer. Pero la incidencia puede variar de acuerdo a los criterios que el clínico considere incluir en su medición: la edad de gestación, el peso de los neonatos al nacer, el grado de inmadurez pulmonar y hasta los cuidados neonatales.8

Cabe mencionar que en nuestro instituto informa que entre 1995-1997 una incidencia en niños de < 1,500 g al nacer fue de 11.9% y en los de menos de 1,000 g de 28%, en tanto que en los EUA se reporta una incidencia que varía entre 20 y 40% en los neonatos.

## FISIOPATOLOGIA

La DBP es un síndrome de lesión pulmonar donde se interrumpe la alveolarización y el desarrollo microvascular. Provocando un cambio anatómico y un intercambio de gases con mecánica pulmonar anormal. La mayoría de los pacientes sobreviven y los estudios de imagen revelan que probablemente tengan una patología muy heterogénea en los pulmones.

- Regiones de disminución de la alveolarización
- Enfisema quístico

- Fibrosis
- Lesión variable de las vías respiratorias,

Esta lesión compleja resulta principalmente del daño a los pulmones muy prematuros por múltiples exposiciones prenatales y posnatales, cada una de las cuales puede interrumpir vías de desarrollo específicas y promover lesiones.<sup>10</sup>

La displasia broncopulmonar ocurre con mayor frecuencia entre las semanas 23 y 28 de gestación en humanos, aproximadamente 1 mes después de que finaliza la ramificación de las vías respiratorias y hasta 3 meses antes de que comience la alveolarización.<sup>11</sup>

El concepto actual es que la tabicación primaria forma sáculos y que las crestas septales secundarias indican alveolarización. La arborización de la microvasculatura pulmonar es intensa a medida que crece el pulmón, incluso después de completar la fase principal de alveolarización. Hussain caracterizó el "nuevo" DBP sobre la base de la patología que se encuentra en los bebés que mueren de DBP, Antes de la era del tratamiento con surfactante, la lesión de las vías respiratorias, la inflamación y la fibrosis parenquimatosa eran los hallazgos destacados en la DBP. Más recientemente, los pulmones de los bebés que mueren por BPD han mostrado menos fibrosis y una inflación más uniforme. Las vías respiratorias grandes y pequeñas están notablemente libres de metaplasia epitelial, hipertrofia del músculo liso y fibrosis. Sin embargo, hay menos alvéolos y más grandes, lo que indica una interferencia con la tabicación a pesar de un aumento en el tejido elástico.<sup>12</sup>

## **MECANISMO DE ACCION DE LOS DIURETICOS**

La administración de diuréticos a bebés prematuros se ha practicado durante 3 décadas con la intención de prevenir y tratar DBP. Se ha demostrado que los cursos cortos de diuréticos y la diuresis a largo plazo mejoran transitoriamente la mecánica pulmonar<sup>13</sup> Las estrategias de tratamiento específicas para esta enfermedad implican diferentes estrategias incluyendo aporte nutricional adecuado, fisioterapia pulmonar, estrategias de ventilación mediadas por volumen y no por presión, hipercapnia permisiva, el uso racional de oxígeno, así como las terapias de sincronización respiratorio estimulación neuromotora, y a nivel farmacológico se han utilizado esteroides sistémicos prenatales y posnatales , el uso de surfactante protocolizado, cafeína, broncodilatadores inhalados, y antibióticos tipo macrólidos.

Los diuréticos se consideran un complemento necesario para el tratamiento clínico de los recién nacidos prematuros, prematuros tardíos o a término en estado crítico.<sup>14</sup> La mayoría de los diuréticos ejercen su acción disminuyendo la reabsorción de sodio tubular renal, reduciendo así el gradiente osmótico luminal celular, que limita la reabsorción de agua y da como resultado una diuresis.<sup>15</sup> Representan una de las clases de medicamentos más comunes que se administran a los recién nacidos enfermos, para quienes se utilizan principalmente en el tratamiento de enfermedades asociadas con una retención inadecuada de agua y sodio, como insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos renales y enfermedades hepáticas.<sup>16</sup>

Los diuréticos de asa, se consideran los diuréticos más potentes ya que pueden inducir la excreción de hasta un 25% de la carga de sodio filtrados. Se caracterizan por un rápido inicio de acción.<sup>14</sup> Son los más utilizados en el periodo neonatal llamados así por su sitio de acción en asa la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Estos diuréticos también comparten un modo de acción común que resulta de su inhibición del  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  cotransportador. Este cotransportador es un canal de iones que media el flujo de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  desde el lumen tubular a través de la membrana celular hasta la célula de revestimiento epitelial. La inhibición de este cotransportador da como resultado una diuresis por dos vías la alteración del mecanismo de contracorriente y la alteración iónica que evita el paso paracelular de moléculas con carga positiva por lo que el resultado además de la natriuresis es la excreción de potasio, calcio, magnesio.<sup>17</sup>

### *Tiazídicos*

Como la clorotiazida, provocan diuresis a través de los túbulos contorneados distales. Estos diuréticos actúan uniéndose al sitio del cloruro del canal de cloruro de sodio electroneutral e inhibiendo la reabsorción tanto de sodio como de cloruro. Ejerciendo su efecto sobre el transportador de  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  independiente de potasio, inhibiendo así el cotransporte de  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ . Los diuréticos tiazídicos a menudo se prefieren a los diuréticos de asa para uso crónico, ya que son menos potentes y conllevan un perfil de riesgo reducido de desequilibrio electrolítico general en comparación con los diuréticos de asa, comúnmente se utilizan con un ahorrador de potasio para minimizar el efecto hipopotasémico.<sup>14</sup> Además de tener un efecto benéfico en pacientes prematuros por disminuir la excreción de calcio y magnesio. Sin embargo, la eficacia de este medicamento se ve mermada cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 30ml/ min.

### *Ahorradores de potasio*

Los diuréticos ahorradores de potasio, (Espironolactona) son esteroides sintéticos antagonistas competitivos de la aldosterona que actúan principalmente sobre el túbulo distal en las células principales, actúa regulando su actividad, son mucho menos potentes que los diuréticos de asa, y principalmente utilizados por su efecto anticongestivo. Los mecanismos desarrollados como compensación ante la situación de hiperoxia, hipertensión pulmonar, sobrecarga hídrica y mala distribución nivel extravascular condicionan un estado de hiperaldosteronismo. Lo cual puede resultar en un aumento de la retención de agua y sodio, condicionando aumento en la precarga y poscarga (mediado por el exceso de angiotensina II) por lo que el beneficio teórico de este tipo de diurético es eficaz cuando hay datos de sobrecarga hídrica o alteración en la perfusión renal secundaria a cardiopatía de flujo pulmonar aumentado. Las principales complicaciones de su uso son acidosis metabólica hiperkalemica, que se ve contrarrestada cuando se usa de manera concomitante.

### **DIURETICOS EN DISPLASIA BRONCOPULMONAR:**

La DBP se asocia con resultados pulmonares adversos a largo plazo, como el requerimiento de oxígeno suplementario en el hogar, la rehospitalización y la reducción de la función pulmonar en la infancia. Para reducir dicha morbilidad, los bebés prematuros a menudo reciben medicamentos, como diuréticos, con la esperanza de mejorar su estado respiratorio<sup>18</sup>

En estudios de cohorte en Estados Unidos de América, se informó una marcada variación en el uso de diuréticos de asa entre hospitales, siendo del 25-75% la frecuencia de uso, pero no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad, lo que sugiere la necesidad de pautas basadas en evidencia para recomendar su uso generalizado.<sup>18</sup>

El uso de diuréticos se basa en la fisiología de los bebés prematuros en las primeras semanas posnatales. La falta de pérdida de peso, generalmente debido a una administración excesiva de líquido y / o sodio, durante ese tiempo se asocia con un mayor riesgo de DBP<sup>19</sup>

La terapia con diuréticos se utiliza a menudo para contrarrestar la retención de líquidos y para aumentar la pérdida de peso fisiológica, en un esfuerzo por reducir la incidencia de

DBP.<sup>14</sup> Actúan para mejorar la distensibilidad pulmonar, la compliancia y la oxigenación mediante la eliminación del líquido pulmonar y la cantidad de líquido pulmonar presente se correlaciona con la gravedad de la displasia broncopulmonar.<sup>18</sup> El objetivo es ayudar a la reabsorción del edema intersticial excesivo de los pulmones, que de otro modo da lugar a cambios fisiológicos en la distensibilidad pulmonar. mejora la función pulmonar porque promueve la reabsorción a través de los capilares pulmonares como resultado de una presión hidrostática más baja y una presión oncótica más alta. disminuye el líquido intersticial pulmonar, que actúa para mejorar la función pulmonar, aumentar el intercambio de gases y, por lo tanto, disminuir las necesidades de asistencia respiratoria. Por tanto, la diuresis conduce a menos barotrauma y volutrauma del tejido pulmonar<sup>14</sup>

En estudios incluidos evaluaron los diuréticos posnatales, Se informaron mejoras en la distensibilidad pulmonar 1 hora y 1 semana después de la terapia con furosemida. Además, se encontró que el tratamiento con furosemida en días alternos tuvo un efecto positivo en la distensibilidad pulmonar en bebés prematuros. Sin presentar anomalías electrolíticas. Sin embargo, un estudio informó que los efectos positivos sobre la mecánica pulmonar son agudos y de corta duración, con mejoras en la resistencia de las vías respiratorias y la distensibilidad pulmonar volviendo a la línea de base 1 hora después de la administración. Siendo lo contrario con la espironolactona e hidroclorotiazida con mejoras en la distensibilidad pulmonar, la resistencia de las vías respiratorias y un mayor flujo espiratorio máximo en la capacidad residual funcional. En un estudio, hubo una reducción en el requerimiento de oxígeno en relación con el uso de espironolactona y clortiazida, con menor fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) a las 4 semanas, pero a la octava semana de tratamiento esto no fue significativo.<sup>18</sup>

No hay pruebas sólidas de beneficio del uso habitual de diuréticos distales en recién nacidos prematuros con enfermedad pulmonar crónica. La enfermedad pulmonar en los bebés que nacen prematuros a menudo se complica con el exceso de agua. pueden ayudar al bebé a recuperarse de la enfermedad pulmonar. Los diuréticos que actúan en el extremo de los pequeños conductos renales que su uso durante 4 semanas mejoró la función pulmonar.<sup>20</sup> Pueden mejorar la función pulmonar mediante una reabsorción de líquido inmediata, independiente de la diuresis una reducción del volumen extracelular resultante de un aumento de la natriuresis y la diuresis. Esto puede mejorar el cumplimiento pulmonar y disminuir la resistencia de las vías respiratorias y aumentar el flujo espiratorio. La administración aguda de espironolactona disminuye la congestión pulmonar, la hemorragia

y el líquido pulmonar. La administración crónica de espironolactona puede reducir la fibrosis pulmonar, la fibrosis cardíaca o ambas mejorando así la difusión y la distensibilidad pulmonar.<sup>20</sup>

Entre 2005 y 2010, la furosemida pasó del noveno al sexto medicamento recetado con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Pediatrix Medical Group. Entre los lactantes con displasia broncopulmonar grave establecida, la furosemida es la farmacoterapia más común. Un beneficio del uso de diuréticos de asa en esta enfermedad es plausible. La DBP es causada por una lesión en el pulmón en desarrollo, con un flujo sanguíneo pulmonar excesivo, fuga capilar y disfunción linfática que contribuyen al edema pulmonar y al deterioro de la función; la furosemida puede ayudar a disminuir este edema. Un gran estudio de cohortes encontró una asociación entre una mayor exposición a furosemida y una disminución de las tasas de DBP. Los pocos estudios existentes son pequeños y solo muestran mejoras transitorias en la mecánica pulmonar, con un impacto poco claro en el intercambio de gases pulmonares y sin evaluación de resultados clínicamente relevantes.<sup>21</sup>

El edema pulmonar puede resultar en parte de cambios en los términos de la ecuación de Starling incluida la presión osmótica coloidal plasmática, la presión osmótica coloidal intersticial y la presión hidráulica transcapilar. En primer lugar, la presión osmótica coloide suele ser baja en los lactantes enfermos con SDR, como resultado de la disminución de la producción y el aumento de la exudación capilar, puede haber un aumento en la presión transmural microvascular<sup>22</sup>.

En el caso de la furosemida, se cree que la administración promueve la diuresis y reduce el volumen de líquido intravascular, lo que reduce el flujo de líquido a los pulmones. La furosemida también es hipotálmica. Dimensionado para actuar promoviendo la vasodilatación periférica o pulmonar a través de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la congestión pulmonar.<sup>23</sup>

Se ha demostrado que el uso de diuréticos no reduce la necesidad de oxígeno suplementario al alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales si no que reduce la cantidad de soporte de oxígeno suplementario y se asoció con un mayor aumento de peso desde el nacimiento hasta el alta en los recién nacidos extremadamente prematuros.<sup>18</sup>

La combinación de diuréticos es otra practica frecuente sin embargo no hay estudio que concluya una eficacia o un efecto mas permanente asociado, Hoffman et al, comparo la eficacia de la mezcla del clorotiazida con espironolactona en 33 prematuros en un curso de 2 semanas sin encontrar diferencias en la resistencia, volumen tidal, fracción inspirada de oxígeno, y compliancia pulmonar.<sup>24</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS DEL USO DE DIURETICOS.**

Hiponatremia: Es un problema clínico frecuente asociado a la prematurez, falta de aporte, definido como un nivel sérico sodio menor de 130, presente en hasta el 30% de los pacientes extremadamente prematuros. El mecanismo principal asociado es la incapacidad de reabsorción de sodio. Por lo que la principal complicación reportada asociada al uso de diuréticos es la potenciación del mecanismo de perdida de sodio. Esta alteración esta asociada principalmente con el aumento de tiempo de hospitalización, retraso en el crecimiento intrauterino, hipoacusia neurosensorial, e incremento de la mortalidad.<sup>25</sup>

Hipoclorémia: Definido como un valor de menor de 96mmol/L, se asocia principalmente con alteraciones a nivel acido base como alcalosis, hipoventilación central, Nefrocalcinosis, deficiencia de crecimiento extra uterino, aumento de la mortalidad, resistencia al efecto diurético, e hipertensión.<sup>25</sup>

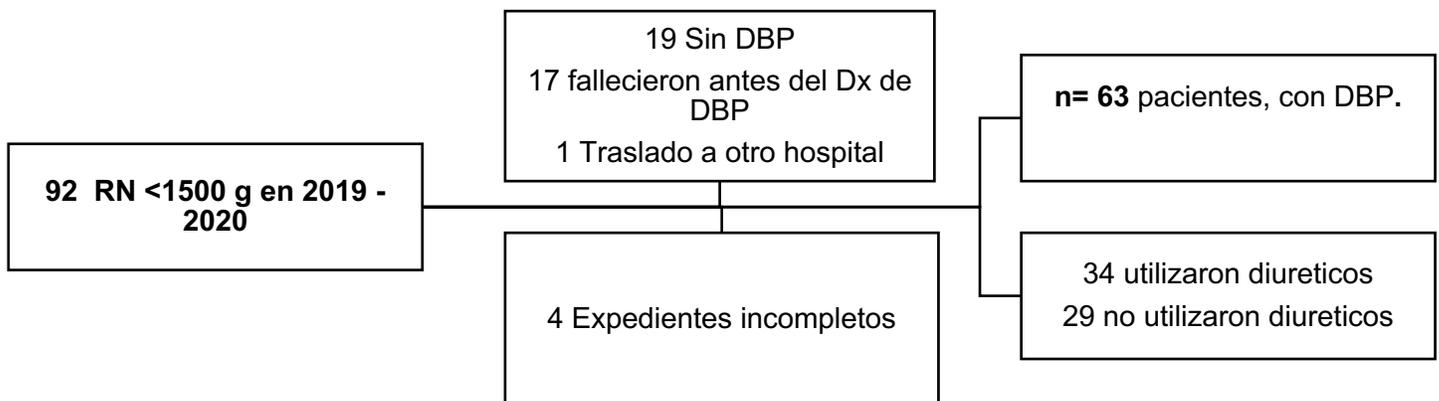
Sin embargo, las asociaciones informadas entre la exposición a diuréticos y la pérdida auditiva neurosensorial, la nefrocalcinosis y la hipertensión en la población de prematuros no son lo suficientemente sólidas como para poder sacar conclusiones significativas, ya que faltan ensayos controlados aleatorios que evalúen estos resultados a largo plazo<sup>18</sup>

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizo un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, con el objetivo primario de comprobar si el uso de diuréticos en la población de recién nacidos de 26-32 SDG y menores de 1500gr al nacimiento con diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) tuvieron una disminución significativa del requerimiento de oxígeno posterior al inicio de la terapia en relación con pacientes que no recibieron diuréticos. La muestra observada se obtuvo de los pacientes nacidos en el periodo de enero de 2019 a

Enero de 2020 en el Instituto Nacional de Perinatología En el cual se evaluaron todos los recién nacidos de 26 de 34 semanas de gestación y con peso menor de 1500 gramos al nacimiento, con diagnóstico de DBP de acuerdo a los criterios de uso de oxígeno a los 28 días de vida extrauterina, y de los pacientes que no fueron excluidos por criterios de exclusión se dividió en dos grupos a los que se administró diuréticos postnatales ( furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida). Las variables utilizadas fueron las siguientes: Nacimiento, Semanas de gestación al nacimiento , , sexo, Embarazo multiple, peso para edad gestacional, peso al nacer, complicaciones prenatales y posnatales, Aplicación de surfactante, , Esteroide prenatal, Hemoglobina a las 24 hrs de vida y al egreso así como hematocrito a las 24 hrs de vida y al egreso, peso de 24 hrs, 48 hrs, 72 hrs, 96 hrs, 120 hrs diagnóstico de DBP, pre diureticos, a los 7 días, a los 14 días, a los 21 días y al egreso. El inicio y tipo de diureticos utilizados y sus dosis maximas maximas, así como Química sanguínea Previo a diureticos, a los 7 días, 14 días, 21 días y al egreso. Albumina al egreso, Días de estancia hospitalaria y días utilizando diuretico al alta. Oxigenoterapia al egreso, mortalidad.

#### TAMAÑO DE MUESTRA



**Criterios de inclusión:**

- Recién nacido pretérmino menor de 1500gr de peso al nacimiento
- Recién nacido pretérmino menor a 34 sdg
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar con base a los criterios internacionalmente aceptados.
- Tratamiento con Diuréticos posterior al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

**Criterios de exclusión:**

- Malformaciones mayores a cualquier nivel, incluyendo cardiopatías, alteraciones en sistema nervioso central (excepto hemorragia intraventricular) malformaciones renales o en extremidades.
- Enfermedad renal aguda en tratamiento. Sepsis diagnosticada al momento de la administración de diurético.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

**Análisis estadístico**

Para el análisis se utilizaron estadísticos descriptivos para las variables categóricas con medidas de frecuencia como incidencia acumulada expresada en porcentaje; y para las variables cuantitativas con estadísticos de tendencia central como media o mediana, con distribución normal, así también medidas de dispersión como desviación estándar y amplitud intercuartil para distribución no normal. En el análisis comparativo, para variables categóricas se empleó riesgo relativo, y odds ratio, X<sup>2</sup> de Pearson para frecuencias, o en su caso prueba exacta de Fisher de acuerdo a las frecuencias en celdas y en número de categorías.

En las variables cuantitativas se eligieron las pruebas estadísticas de t de student o U de Mann-Whitney para pruebas no paramétricas. El valor de significación (alfa) fue de 0.05. Procesamiento de datos Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS Versión 25.

**RESULTADOS:**

La población estudiada fueron 63 pacientes de 26 a 34 SDG que cumplieron todos los criterios de inclusión en la selección de expedientes. El 50.8% (32) fueron del sexo

masculino. El 17.5% (11) fueron productos de embarazo gemelar, el 65% (51) tenía peso bajo para edad gestacional y el 15.9% tenía restricción de crecimiento intrauterino simétrico. El rango de peso al nacimiento fue de 506 gr a 1405gr de peso, y las principales comorbilidades maternas fueron preeclampsia 33% (21), desprendimiento placentario 6% (4); alteraciones del crecimiento o compromiso de flujos cerebro placentarios en 16% (10). El 44% (28) de los pacientes recibió esquema de esteroides completo el 25% (16) incompleto y el resto no recibió la maniobra. La mayor parte de los pacientes requirió de uso de surfactante 82.5% (52), y el 66% (42) se documentó la presencia de PCA en la primera semana de vida. El 93% de los pacientes se categorizaron con displasia broncopulmonar moderada al momento del diagnóstico, el resto se categorizo como leve.

En la tabla 1 podemos observar las diferencias primordiales de las características de base siendo importante mencionar que existe un sesgo de selección dada la naturaleza del estudio encontramos diferencias en la población llamativas como en el sexo masculino, los pacientes con peso bajo, en la dosis transfusional recibida, así como el numero de transfusiones recibidas en el grupo que recibió diurético fue significativamente mayor.

Descripción de ambos grupos

**TABLA 1. DESCRIPCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO EN BASE A GRUPO DE USO DE DIURETICO**

		USO DE DIURETICO		Chi2 de Pearson / T test
		NO	Si	
NACIMIENTO	Parto	5	1	0.055
	Cesárea	24	33	
SEXO	Masculino	11	21	0.61
	Femenino	18	13	
SDG	26,0	0	3	0.495
	27,0	4	4	
	28,0	10	9	
	29,0	5	8	
	30,0	4	4	

	31,0	1	4	
	32,0	1	0	
	33,0	3	2	
	34,0	1	0	
APGAR		8	8	
PESO_VS_EDG	PBEG	24	29	0.023
	RCIU simétrico	5	5	
PESO_NAC		999	947	0.402
SEPSIS_TEMP	SI	15	14	0.512
UNICO_GEM	UNICO	25	27	0.479
	GEMELAR	4	7	
SURFACTANTE	NO APLICACION.	5	6	0.773
	TEMPRANO	15	19	
	RESCATE	9	9	
ESTEROIDE_PRE	SIN ESQUEMA	7	12	.166
	ESQUEMA COMPLETA	13	15	
	ESQUEMA INCOMPLETO	9	7	
HB_24HRS (Media), gr/dL)		16,42	16,08	0.398
HTO_24HRS ( Media %)		51,8	51,4	
INCOMPATIBILIDAD_RH	SI	2	4	0.091
USG_TFN	NORMAL	22	20	0.582
	HIV-1	6	10	
	HIV-2	0	1	
	HIV-3	1	1	
ECN	NO	22	27	.427
	ECN-1A-1B	2	3	
	ECN 2A-2B	5	4	
EPO	SI	19	19	
DOSIS TRANSFUSIONAL (ml/kg/d)		40,00	58,24	.025
NUMERO DE TRANSFUSIONES		3.07	4.71	0.047
DBP_DX	LEVE	2	2	.891
	MODERADA	27	32	
PCA_INICIAL	SI	17	25	.041
Tamaño_PCA		1,51	1,91	.0514

En el grupo que recibió diuréticos que corresponde al 54% (34 pacientes) del total de la muestra, el diurético más usado fue la espironolactona en 94% de los casos, seguido hidroclorotiazida en el 91%, y furosemida en el 55.9% de los casos, en el 73% de los casos recibieron más de un diurético y en 64.5% de los casos se usaron de manera simultánea siendo furosemida e hidroclorotiazida 78.6% de los casos el más usado, espironolactona y furosemida en 21.4% restante. El día de vida extrauterina promedio en que inicio el uso de diurético fue de 51 días ( 15-71 días). Los detalles sobre las dosis promedio, días de uso se pueden observar en la tabla 2. Cabe mencionar que del total de pacientes que recibieron diuréticos durante su hospitalización posterior al diagnostico de DBP el 58% (20) egreso con diurético como manejo domiciliario siendo la combinación de hidroclorotiazida y espironolactona en el 38% la mas frecuente utilizada y en segundo lugar espironolactona.como monoterapia.

**TABLA 2. DESCRIPCIÓN DEL USO DE DIURÉTICOS EN EL GRUPO DE ESTUDIO.**

		GRUPO CON DIURETICO	
			Porcentaje / Rangos
FUROSEMIDE		19	55.9 %
DOSIS_Prom (mg/kg/dia)		1.55	0.57-6
DIAS DE USO		6.47	2-35
ESPIRONOLACTONA		32	94%
DOSIS_Prom (mg/kg/dia)		2	1-3.75
DIAS DE USO		24.7	5-54
TIAZIDA		31	91.2
DOSIS_Prom (mg/kg/dia)		,94	0.87-2.5
DIAS DE USO		21.24	5-45
DVEU Inicio Diurético		50	19-71
EGRESO_DIURETICO			
DIURETICO_EGRESO		20	58%
ESPIRONOLACTONA		5	11%
FURO+ESPIRO		2	5.9%
HCTZ +ESPIRO		13	38%

Entre los resultados al analizar mas relevantes al comparar ambos grupos se puede identificar que las principales diferencias en la reducción del uso de oxigeno en el grupo de tratamiento se observa a las 72 horas y a los 14 días de inicio de tratamiento circunstancia que no se observa en el resto de los días estimados, por lo que de existir realmente un

beneficio podemos asumir que solo es transitorio, ya que no hay diferencia entre el uso de oxígeno al egreso, ni en la cantidad de requerimiento promedio entre ambos grupos.

Es importante mencionar que el uso de diurético se observó con mayor frecuencia en los pacientes que necesitaban oxígeno al egreso (probablemente debido al sesgo de selección) el tiempo de hospitalización fue mayor también en este grupo (92 vs 74 días) y el uso de oxígeno domiciliario al egreso ( 68% vs 48% ) sin embargo dadas las limitaciones del alcance del estudio no se puede establecer asociación directa únicamente atribuible al uso de estos medicamentos. No se encontraron diferencias en la velocidad de crecimiento, creatinina sérica, sodio o cloro sérico, ni aumento de la enfermedad metabólica ósea ( estimado con fosfatasa alcalina, calcio y fósforo séricos) a los 7 días ni al egreso. Ver tabla 3 para más detalles.

**TABLA 3 RESULTADOS COMPARATIVOS Y RESUMEN DE CONTRASTE DE HIPOTESIS ENTRE AMBOS GRUPOS DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO**

VARIABLE DE ESTUDIO.	USO DE DIURETICO		
	Si	NO	
VEL_CREC_PRE	22,07	19,18	0.445
NA_PRE_D	136	136	0.949
CL_PRE_D	103,62	103,86	0.523
CREA_PRE_D	,34	,46	.004
FOSFATASA_PRE_D	347	374	0.400
<b>FIO2_PRE_D</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>0.025</b>
FIO2_POS_D_24HRS	35	29	0.175
<b>FIO2_POS_D_72HRS</b>	<b>31</b>	<b>29</b>	<b>0.021</b>
FIO2_POS_D_7DIAS	28	27	0.126
<b>FIO_14D</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>0.012</b>
FIO_POS_21DIAS	30	25	0.76
FIO_POS_EGR1	28	28	0.895
NA_POS_7D	134	137	.007
CL_POS_7D	100	103	0.019
NA_POS_EGR	136	138	0.106
CL_POS_EGR5	103	105	0.107
CREATININA_POS_7D	,2	,3	0.733
CREATININA_POS_EGR	,23	,28	0.095
FOSFATASA_POS_7D	358	307	0.406

FOSFATASA_POS_EGR		383	430	0.056
VEL_C_POS_7D		18,4	20,1	0.475
VEL_CR_POS_EGR		20,59	23,22	0.456
HB_POS_EGR		12,0	11,6	0.306
HTO_POS_EG		44,3	35,4	0.304
DIAS_HOSPITALIZACION ( MEDIA)		92	74	.006
OXIGENO AL EGRESO	SI	23	14	0.0120
	NO	11	15	
MUERTE_HOSPITAL	SI	2	2	0.869
	NO	32	27	

## DISCUSION

El objetivo primario de este estudio es examinar la disminución del requerimiento de oxígeno de manera primaria como estrategia de tratamiento adyuvante en el tratamiento de pacientes prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar. Esta terapia esta sustentada en el beneficio teórico sobre la disminución del edema intersticial al aumentar la reabsorción capilar a nivel pulmonar al disminuir la presión hidrostática intravascular con la consecuente mejoría a nivel del intercambio gaseoso, mejoría en la compliancia pulmonar y disminución subsecuente del requerimiento de soporte ventilatorio. Aunque hay muchos trabajos referentes a este tema, no hay conclusiones solidas sobre el beneficio clinico ya que los resultados no siempre han sido satisfactorios, dada la alta variabilidad en la selección de pacientes y en la dosis y tiempo de uso

Encontramos que existe una diferencia significativa a las 72 horas de aproximadamente 3.7% de disminución promedio de Fio2 requerida, sin embargo, no es un efecto persistente, ni que tenga aparentemente impacto en otras variables como mortalidad, reducción de la gravedad de retinopatía del prematuro, cambios en la ganancia ponderal semanal, enfermedad metabólica ósea, sodio o cloro sérico. Se observo que los pacientes que usan diuréticos tienen un tiempo de estancia hospitalario mas prolongado, esto probablemente debido a que no existe una guía clínica que permita protocolizar el uso de estos medicamentos, la indicación principal resulta del uso de oxígeno, y datos sugerentes por

clínica de sobrecarga hídrica, aunque no identificamos hipertensión arterial en ninguno de los casos; por lo que entre mas oxígeno requiere el paciente el médico suele utilizarlos con mayor frecuencia.

En un artículo descriptivo multicéntrico de 3260 pacientes encontró que más de un tercio de los bebés prematuros <32 semanas de gestación al nacer y <1500 g de peso al nacer recibieron terapia con diuréticos durante su estadía en el hospital, a menudo durante más de un mes. La furosemida fue el diurético más utilizado seguida de la espironolactona y la clorotiazida.<sup>19</sup> En contraste con nuestra población donde la espironolactona es el más utilizado, seguido de la combinación con hidroclorotiazida y espironolactona.

Una revisión sistemática del 2011 por Stewart y cols se demuestra que en pacientes con más de tres semanas de vida o con neumopatía crónica demostraron un beneficio a corto plazo con la administración rutinaria de clorotiazida y espironolactona en la compliancia y el uso de oxígeno en la primera semana de su uso, sin embargo, no encontraron diferencias en la mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria o complicaciones secundarias.

En 835 lactantes de la cohorte observacional del Programa de Resultados Respiratorios y Prematuros, tratados a largo plazo ( más de 30 días) no se observó ninguna asociación temporal entre la administración de diuréticos y el cambio en el estado respiratorio entre los lactantes expuestos y no expuestos a diuréticos.<sup>26</sup>

En un estudio que se obtuvo de la base clínica de Pediatrix Medical Group indican que los datos de la cohorte PROP sugirieron que los recién nacidos que recibieron diuréticos no lograron una mejoría respiratoria a corto plazo mayor que los que recibieron tratamiento sin diuréticos. Por el contrario, un análisis retrospectivo basado en la base de datos de Pediatrix encontró que, por cada aumento del 10 % en la proporción de días de exposición a furosemida, hubo una disminución del 4,6 % en la incidencia de DBP.<sup>27</sup>

En el ensayo clínico aleatorizados que, entre los lactantes con DBP dependiente de oxígeno que estaban clínicamente estables, no hubo diferencias en el número de reingresos por deterioro respiratorio, pruebas de función pulmonar o duración total del uso de oxígeno suplementario y no hubo diferencias en los efectos secundarios, en el grupo tratado con diuréticos (incluida la Nefrocalcinosis), ni en electrolitos séricos seriados s entre los grupos después de 36 semanas de PMA.<sup>28</sup>

El paciente con neumopatía crónica también puede verse afectado en el caso de presentarse complicaciones por el uso excesivo de diuréticos como hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia. La alcalosis asociada al uso de furosemida puede ocasionar una acidosis respiratoria compensando el exceso de base sanguíneo, y promover hipoventilación, además de que en un estudio se observó que la incidencia y la duración de la hipocloremia moderada y grave fueron significativamente mayores en los que fallecieron. Media de  $< 80$  mEq/L. así como cabe destacar que los niveles séricos de potasio no se ven afectados significativamente por la hipercapnia crónica. La hipocloremia exagera esta resistencia a los diuréticos. han observado que la hipocloremia se asoció con una mala respuesta diurética, en el mismo ensayo se informó que hubo menos cambio de peso, y el requerimiento más frecuente de diuréticos tiazídicos o inotrópicos adyuvantes durante la hospitalización en pacientes con hipocloremia <sup>29</sup>

Con una media de 25 días ( 5-75) similar a un estudio que se encontró que una cuarta parte de los sujetos de la cohorte estuvieron expuestos a al menos 57 días (2-78 ) con diuréticos de asa. Múltiples estudios de observación en bebés prematuros han informado asociaciones entre el grado de exposición acumulada a la furosemida y los daños, como la nefrocalcinosis y la enfermedad ósea metabólica. el momento óptimo para maximizar cualquier beneficio potencial de los diuréticos de asa sigue siendo incierto; puede ser temprano en el período posnatal, cuando a menudo comienza la patogenia de la DBP. <sup>30</sup>

Se ha demostrado que los diuréticos se prescriben comúnmente a los lactantes que son dados de alta con oxígeno suplementario. Se ha demostrado previamente que la administración de diuréticos a lactantes con displasia broncopulmonar reduce la cantidad de soporte de oxígeno suplementario, pero no reduce la duración del oxígeno suplementario necesario en la unidad neonatal En un estudio de cohorte retrospectivo de recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar, no hubo diferencias significativas en la duración de las necesidades de oxígeno domiciliario en los que recibieron diuréticos, que tuvieron una estancia neonatal más prolongada, el uso de diuréticos posnatales se asoció con una mayor ganancia de peso posnatal, pero sin reducción de la necesidad de oxígeno suplementario al alta domiciliaria de la unidad de cuidados intensivos neonatales. <sup>18</sup>

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se considera esta investigación tiene algunas limitaciones, al ser un estudio retrospectivo cuenta con un bajo nivel de evidencia científica, por lo que las recomendaciones que puedan emitirse a raíz de los resultados deben interpretarse con reserva. Cabe mencionar que, aunque el expediente electrónico es una herramienta útil para el seguimiento hospitalario del paciente, así como para la recolección de datos, no existe un protocolo específico que pudiera ayudar a controlar y regular el uso de diuréticos por lo que su indicación es mas a criterio medico y la forma de usarlo también fue muy diversa en la población, por lo que realmente poder estimar el efecto por separado de cada uno de los medicamentos es realmente imposible sin unificación de la forma del tratamiento. Un método más objetivo sería la aleatorización y la estratificación de pacientes de acuerdo a la gravedad de la DBP y prematuridad en una forma prospectiva para poder realmente establecer una asociación y riesgo relativo.

## **CONCLUSIÓN**

Si bien es una muestra pequeña de pacientes con una variabilidad intergrupo de edades gestacionales, la idea de selección de pacientes en una etapa posterior al diagnóstico de DBP, no encontramos un efecto de disminución persistente en el uso de la concentración de oxígeno de manera persistente pudimos observar una mejoría y disminución en el uso de oxígeno a las 72 hrs posterior al inicio de manejo con diuréticos, perdiendo esta mejoría a los 7 días posteriores. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, alteraciones hidroelectrolíticas, comorbilidades (retinopatía, enfermedad metabólica ósea, retraso en crecimiento extrauterino). A nivel de tiempo de hospitalización fue mayor en el grupo de tratamiento sin embargo no podemos establecer sin un análisis multivariado que el uso de diurético sea la causa. Por lo que siendo muy controversial su tratamiento y el uso o no de diuréticos, ya que todos los estudios son de forma retrospectiva. Se requiere de ensayos clínicos aleatorizados para poder tener un mejor conocimiento de su beneficio, basados en un protocolo específico para poder realmente tener una comparación confiable.

## BIBLIOGRAFIA

1. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, et al. Diuretic exposure in premature infants from 1997 to 2011. *American Journal of Perinatology*. 2015;32(1):49-56. doi:10.1055/s-0034-1373845
2. Guignard JP, Iacobelli S. Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatric Nephrology*. Published online 2021. doi:10.1007/s00467-021-04921-3
3. Segar JL. Neonatal Diuretic Therapy: Furosemide, Thiazides, and Spironolactone. *Clinics in Perinatology*. 2012;39(1):209-220. doi:10.1016/j.clp.2011.12.007
4. Greenberg JM. The Long and Winding Road: Loop Diuretics in Neonatology. *Journal of Pediatrics*. 2021;231:31-32. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.046
5. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(9). doi:10.1002/14651858.cd001453.pub2
6. Davidson L, Berkelhamer S. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(1):4. doi:10.3390/jcm6010004
7. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(4):171-178. doi:10.1053/j.semperi.2006.05.003
8. Abman1 SH, Collaco JM, Shepherd EG. *MÉDICO Wwww.Jpeds.Com •TTENERjNUESTRO DEPAGSEDIATRÍA PROGRESO Atención Interdisciplinaria de Niños Con Displasia Broncopulmonar Severa.*; 2016. www.jpeds.com
9. José J, Góngora G. *Displasia Broncopulmonar (Bronchopulmonary Dysplasia)*. Vol 77.; 2010. www.medigraphic.org.mxwww.medigraphic.org.mx
10. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0127-7
11. Jobe AH, Medicina E. *Articulodesórdenes Respiratorios ElNueva BPD*. <http://neoreviews.aappublications.org/en>
12. Jobe AH, Bancalari E. *Displasia Broncopulmonar*. [www.onlinedoctranslator.com](http://www.onlinedoctranslator.com)
13. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013;131(4):716-723. doi:10.1542/peds.2012-1835
14. Johnson AK, Lynch N, Newberry D, Jnah AJ. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care*. 2017;17(5):337-346. doi:10.1097/ANC.0000000000000427
15. Wile D. Diuretics: A review. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2012;49(5):419-431. doi:10.1258/acb.2011.011281
16. Guignard JP, Iacobelli S. Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(9):2687-2695. doi:10.1007/s00467-021-04921-3
17. Cotton R, Suarez S, Reese J. Unexpected extra-renal effects of loop diuretics in the preterm neonate. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2012;101(8):835-845. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02699.x

18. Williams EE, Gunawardana S, Donaldson NK, Dassios T, Greenough A. Postnatal diuretics, weight gain and home oxygen requirement in extremely preterm infants. *Journal of Perinatal Medicine*. Published online 2021. doi:10.1515/jpm-2021-0256
19. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, et al. Diuretic exposure in premature infants from 1997 to 2011. *American Journal of Perinatology*. 2015;32(1):49-56. doi:10.1055/s-0034-1373845
20. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online September 7, 2011. doi:10.1002/14651858.cd001817.pub2
21. Bamat NA, Nelin TD, Eichenwald EC, et al. Loop Diuretics in Severe Bronchopulmonary Dysplasia: Cumulative Use and Associations with Mortality and Age at Discharge. In: *Journal of Pediatrics*. Vol 231. Mosby Inc.; 2021:43-49.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2020.10.073
22. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online December 7, 2011. doi:10.1002/14651858.cd001454.pub3
23. Greenberg RG, Gayam2 S, Salvaje2 D, et al. *ARTÍCULO EN PRENSA*.; 2018. www.jpeds.com
24. Roberts K, Stepanovich G, Bhatt-Mehta V, Donn SM. New pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;13:377-396. doi:10.2147/JEP.S262350
25. Kalikkot Thekkeveedu R, Ramarao S, Dankhara N, Alur P. Hypochloremia Secondary to Diuretics in Preterm Infants: Should Clinicians Pay Close Attention? *Global Pediatric Health*. 2021;8. doi:10.1177/2333794X21991014
26. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2021;Volume 12:405-419. doi:10.2147/phmt.s287693
27. Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2019;46(2):291-310. doi:10.1016/j.clp.2019.02.011
28. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. 2020;55(1). doi:10.1183/13993003.00788-2019
29. Hypochloremia Secondary to Diuretics.en.es.
30. Bamat NA, Nelin TD, Eichenwald EC, et al. Loop Diuretics in Severe Bronchopulmonary Dysplasia: Cumulative Use and Associations with Mortality and Age at Discharge. In: *Journal of Pediatrics*. Vol 231. Mosby Inc.; 2021:43-49.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2020.10.073

